

GEBELİKTE LÖSEMİ YÖNETİMİ

49. BÖLÜM

Burcu ALTINDAĞ AVCI¹

GİRİŞ

Gebelikte lösemi çok nadirdir. Prevalans 10 000 gebelikte ~1'den düşüktür (1). Son yıllarda gebe kalma yaşının artması ile gebelikte lösemi oranının artacağı ön görülmektedir. Gebeliği olmayan kadın popülasyonu incelendiğinde; lösemilerin %43'ünün akut ve %41'inin kronik lösemilerin oluşturduğu görülmektedir. Gebelikteki lösemilerde ise %90 gibi bir oranla akut lösemiler birinci sırada bulunurlar ve bunun %68'ini miyeloid seri (%61 akut miyeloid lösemi (AML), %7 kronik miyeloid lösemi (KML)) ve %31'ini de lenfoid serinin (%28 akut lenfoblastik lösemi (ALL), %3 kronik lenfositler lösemi (KLL)) lösemileri oluşturmaktadır (2).

İndüksiyon kemoterapisinin başlamasını erteleme kararı, remisyon olasılığını olumsuz yönde etkiler. Veriler, kemoterapiyi takiben AML için maternal sonuçların hamile olmayan hastalara benzer olduğunu ve dolayısıyla tedaviye başlamanın gecikmesinden kaçınılması gerektiğini göstermektedir (3). Gebelikte lösemilerin yönetimi hem maternal hem de fetal sonuçlar dikkate alınması gerektiğinden hematoloji, obstetri ve neonatoloji uzmanı hekimlerin iş birliğini gerektirir. Gebelikte lösemi tedavisi önemli ve karar vermesi zor bir durumdur. Gebelik sırasında lösemi tanısının ortaya çıkması tıbbi, etik, psişik, sosyal ve kültürel alanları kapsar. Karar aşamasında bütün özelliklerin göz önüne alınması gerekir. Gebelik ile komplike bir kanserin tedavisi hem hasta hem de hekim yönünden soru işaretleri içerebilir. Tüm kararlar hasta ve kendisinin taşıdığı fetüsü içermekle birlikte, kararlara genellikle hastanın ailesinin de dâhil edilmesi gerekir (4). Tedavi planlamasında hedef hem sağlıklı anne hem de sağlıklı bebek elde edebilmek olmalıdır. Vakaların nadir olması kontrollü çalışmaları engeller. En

¹ Uzm. Dr. Namik Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD dr.avciburcu@gmail.com

geç döneminin ise teratojenite ile ilgili herhangi bir çekince olmadığı şeklindedir (46).

Sonuç olarak; gebelik süresinde akut lösemi tedavisi mümkündür ve gebeliğin akut lösemi seyrine negatif bir etkisi yoktur. Gebelik ile komplike olmuş akut lösemi beraberinde bir çok problemleri getirmektedir, ancak bu problemler özellikle gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde aşılabilir mahiyettedir. Kronik lösemilerde ise gebelik esnasında tanı alan kronik lösemilerin mümkünse tedavisinin kısa süreli de olsa geciktirilmesi hızlı tedavi gerektiren durumlarda ise 1. Trimesterde ise teratojenite konusunda hasta dikkatlice bilgilendirilmeli ve tercih olarak gebeliğin sonlandırılması önerilmelidir. 2. Ve 3. trimesterde ise tedavide dasatinib harici TKİ' lerinden vaka sunumları ile daha güvenilir bulunan imatinib ve nilotinibin başlanması, prenatal yakın izlem gerekmektedir. KML tanılı hastalarda gebelik planlamada mümkünse hastanın 2 yıl majör moleküler yanıtta izlenmiş olması, sonrasında kontrasepsiyon öncesi tedavinin kesilmesi, yakın sitogenetik izlem ile takip edilmesi ve nüks görüldüğü durumlarda tedavinin başlanması ve mümkünse 1. trimester sonrası, imatinib ve nilotinibin tedavide tercih edilmesi önerilmektedir.

REFERANSLAR

1. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, et al. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5(suppl_5):v266-73. doi:10.1093/annonc/mdq198
2. Hurley TJ, McKinnell JV, Irani MS. Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(4):595-614. doi:10.1016/j.ogc.2005.08.008
3. Culligan DJ, Merriman L, Kell J, et al. The management of acute promyelocytic leukemia presenting during pregnancy. *Clinical Leukemia.* 2007;1(3):183-91
4. Kyriakides S. Psychosocial issues in young women facing cancer and pregnancy: the role of patient advocacy. *Cancer and Pregnancy: Springer;* 2008. p. 247-52.
5. Weisz B, Meirou D, Schiff E, et al. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4(5):889-902. doi:10.1586/14737140.4.5.889
6. Ali S, Jones GL, Culligan DJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol.* 2015;170(4):487-95. doi:10.1111/bjh.13554
7. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012;379(9815):580-7. doi:10.1016/S0140-6736(11)61348-2
8. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *The lancet oncology.* 2004;5(5):283-91
9. Davis SM, Branch DW. Thromboprophylaxis in pregnancy: who and how? *Obstetrics and Gynecology Clinics.* 2010;37(2):333-43
10. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):683-9. doi:10.1200/JCO.2009.23.2801
11. Decker M, Went P. Placental barrier in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2009;145(5):553
12. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma.* 2001;2(3):173-7. doi:10.3816/clm.2001.n.023

13. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev.* 2008;22(5):247-59
14. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2014;123(7):974-84
15. Gziri MM, Hui W, Amant F, et al. Myocardial function in children after fetal chemotherapy exposure. A tissue Doppler and myocardial deformation imaging study. *Eur J Pediatr.* 2013;172(2):163-70. doi:10.1007/s00431-012-1849-7
16. Barzilai M, Avivi I, Amit O. Hematological malignancies during pregnancy. *Mol Clin Oncol.* 2019;10(1):3-9. doi:10.3892/mco.2018.1759
17. Ojha S, Ooi MG. Pregnancy exposure to midostaurin in the first trimester. *Ann Hematol.* 2020;99(2):355-6
18. Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(4):627-40. doi:10.1016/j.ogc.2005.08.009
19. Hyoun SC, Obican SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(4):187-207. doi:10.1002/bdra.23003
20. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood.* 2008;111(12):5505-8. doi:10.1182/blood-2007-10-114900
21. Davis AR, Miller L, Tamimi H, et al. Methotrexate compared with mercaptopurine for early induced abortion. *Obstet Gynecol.* 1999;93(6):904-9. doi:10.1016/s0029-7844(98)00569-9
22. Verma V, Giri S, Manandhar S, et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: a systematic analysis of outcome. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(3):616-22. doi:10.3109/10428194.2015.1065977
23. Lishner M, Avivi I, Apperley JF, et al., editors. Hematologic malignancies in pregnancy: management guidelines from an international consensus meeting 2016: American Society of Clinical Oncology.
24. Bazarbashi MS, Smith MR, Karanes C, et al. Successful management of Ph chromosome chronic myelogenous leukemia with leukapheresis during pregnancy. *Am J Hematol.* 1991;38(3):235-7. doi:10.1002/ajh.2830380316
25. Nurmio M, Kallio J, Toppari J, et al. Adult reproductive functions after early postnatal inhibition by imatinib of the two receptor tyrosine kinases, c-kit and PDGFR, in the rat testis. *Reprod Toxicol.* 2008;25(4):442-6. doi:10.1016/j.reprotox.2008.03.004
26. Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(10):1050-8. doi:10.6004/jnccn.2009.0069
27. Madabhavi I, Sarkar M, Modi M, et al. Pregnancy Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia: A Single Center Experience. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-11. doi:10.1200/JGO.18.00211
28. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol.* 2015;90(12):1111-5. doi:10.1002/ajh.24186
29. Hermel DJ, Chiu V, Hermel MH, et al. Cardiac birth defects in a twin infant born to a woman with chronic myeloid leukemia on dasatinib. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(3):699-702. doi:10.1177/1078155217745710
30. Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014028. doi:10.4084/MJHID.2014.028
31. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, et al. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(8):781-91. doi:10.1080/17474086.2016.1205479
32. Webb MJ, Jafta D. Imatinib use in pregnancy. *Turkish Journal of Haematology.* 2012;29(4):405
33. Berveiller P, Andreoli A, Mir O, et al. A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. *Anticancer Drugs.* 2012;23(7):754-7. doi:10.1097/CAD.0b013e-328352a8fe
34. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(3):298-305. doi:10.1200/JCO.2016.68.2914

35. Pallera A, Altman JK, Berman E, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(12):1505-12. doi:10.6004/jnc-cn.2016.0162
36. Celiloglu M, Altunyurt S, Undar B. Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(9):803-4
37. Lipton JH, Derzko CM, Curtis J. Alpha-interferon and pregnancy in a patient with CML. *Hematol Oncol.* 1996;14(3):119-22. doi:10.1002/(SICI)1099-1069(199609)14:3<119::AID-HON576>3.0.CO;2-Q
38. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol.* 2001;66(3):152-9. doi:10.1034/j.1600-0609.2001.00367.x
39. Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2528-35
40. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG.* 2004;111(9):940-3. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00236.x
41. Einarson A, Shuhaiber S, Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatr Drugs.* 2001;3(11):803-16. doi:10.2165/00128072-200103110-00003
42. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol.* 2003;72(2):82-93. doi:10.1002/ajh.10255
43. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *The Lancet.* 2012;379(9815):580-7
44. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2):401-7. doi:10.1182/blood-2005-02-0626
45. Porcu P, Farag S, Marcucci G, et al. Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher.* 2002;6(1):15-23. doi:10.1046/j.1526-0968.2002.00402.x
46. Ali R, Özkalemkaş F, Özçelik T, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. *Leuk Res.* 2003;27(5):381-5